

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(mention Sciences)

par

PIERRE JACQUIGNON

1^{ère} THÈSE — Contribution à l'étude de la 6-aminotétraline et de ses dérivés.

2^{ème} THÈSE — Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le 9 Juin 1951 devant la Commission d'Examen

MM. AUBEL Président

PREVOST. . . }

LAFFITE. . . }

Examineurs

1951

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

Doyen : M. A. CHATELET

Professeurs

G. JULIA	T	:	Analyse supérieure et algèbre supérieure
A. DENJOY	T	:	Théorie des fonctions
L. LUTAUD	T	:	Géographie physique et géologie dynamique
E. DARMOIS	T	:	Enseignement de physique
R. LEVY	T	:	Physiologie comparée
H. VILLAT	T	:	Mécanique des fluides et applications
Mme RAMART LUCAS	T	:	Chimie organique
FOCH	T	:	Mécanique physique et expérimentale
PANTHENIER	T	:	Electrotechnique générale
De BROGLIE	T	:	Théories physiques
JOB	T	:	Chimie générale
PRENANT	T	:	Anatomie et histologie comparée
COMBES	T	:	Physiologie végétale
GARNIER	T	:	Géométrie supérieure
PERES	T	:	Mécanique rationnelle
HOCHKISPITT	T	:	Chimie minérale
LAUGIER	T	:	Physiologie générale
TOUSSAINT	T	:	Technique aéronautique
M. CURIE	T	:	Physique (P.C.B.)
C. RIBAUD	T	:	Hautes températures
CHAZY	T	:	Mécanique analytique et mécanique céleste
DUPONT	T	:	Théories chimiques
VALIRON	T	:	Calcul différentiel et calcul intégral
BANABE	T	:	Géologie structurale et géologie appliquée
VAVON	T	:	Analyses et mesures chimiques
DARMOIS	T	:	Calcul des probabilités et physique mathématique
J. BOURCART	T	:	Géographie physique et géologie dynamique
AUBEL	T	:	Chimie biologique
Mme JOLIOT CURIE	T	:	Physique générale et radioactivité
PLANTEFOL	T	:	Botanique
CABANNES	T	:	Recherches physiques
CYRASSE	T	:	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	:	Chimie organique
BOULIGEAUD	T	:	Application de l'analyse à la géométrie
CHAUDERON	T	:	Chimie appliquée
WYART	T	:	Minéralogie
TEISSIER	T	:	Zoologie
MAUGENOT	T	:	Biologie végétale
AUGER	T	:	Physique quantique et relativité
MONNIEB	T	:	Physiologie générale
PIVETE AU	T	:	Géologie
ROCARD	T	:	Physique
CARTAN	T	:	Mathématiques (E.N.S.)
SCHOEFFER	T	:	Physiologie des fonctions

LAFFITTE	T	: Chimie générale
FAVAROT	T	: Calcul des probabilités et physique mathématique
COULOMB	T	: Physique du globe
Mme COUSIN	T	: Biologie animale
CHRETIEN	T	: Chimie P.C.B.
DRACH	T	: Zoologie
KASTLER	T	: Physique
CHATELET	T	: Arithmétique et théorie des nombres
EPHROSSI	T	: Génétique
WUZMSER	T	: Biologie physicochimique
BAUER	T	: Chimie physique
RIVIERE		: Géologie (P.C.B.)
LUCAS		: Physique
THOMAS		: Evolution des êtres organisés
ARN. LE		: Optique appliquée
Max. MORAND		: Physique
SOLEILLET		: Physique
FORTIER	T	: Mécanique expérimentale des fluides
DANJOU	T	: Astronomie
FROMAGEOT	T	: Chimie Biologie
LAPORTE	T	: Physique générale et radioactivité
JANET		: Mathématiques générales
PETIT	T	: Biologie maritime
QUENCY	T	: Météorologie et dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	: Biologie animale (P.C.B.)
EICHORM		: Biologie végétale (P.C.B.)
De COGNAC		: Bibliologie végétale (P.C.B.)
Mlle GAUCHOIS	T	: Chimie physique
THELLIER		: Physique du globe
AUDUBERT		: Electrochimie
L'HERITIER		: Génétique
GRIVET	T	: RADIO ELECTRICITÉ
POUCIN		: Mécanique des fluides
THIRY	T	: Mécanique appliquée
DU BREIL		: Mathématiques générales
QUELET		: Chimie (P.C.B.)
GAGUIARD		: Géophysique appliquée
CHAMPETIER		: Chimie appliquée
CUVILLIER		: Géologie structurale et appliquée
JUNG		: Pétrographie
TRILLAT		: Physique (P.C.B.)
WEIMAN		: Chimie (P.C.B.)
LICHNEROWICZ		: Mathématiques générales
JACQUINOT		: Physique
VASSY		: Physique de l'atmosphère (P.C.B.)
DESTOUCHES		: Théories physiques
PRUVOST		: Géologie
AMIEL	/	: Chimie (P.C.B.)
HOCART		: Minéralogie
MACHEBOEUF		: Microbiologie
MATHIEU		: Physique (P.C.B.)
COUTEAUX		: Biologie animale (P.C.B.)
MAY		: Biologie animale (P.C.B.)

T H È S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE
L'UNIVERSITE DE PARIS

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université
(mention Sciences)

par

Pierre JACQUIGNON

1ère Thèse : Contribution à l'étude de la
6-aminotétraline et de ses dérivés.

2ème Thèse : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le : 9 JUIN 1951 devant la Commission
d'Examen.

Mr. AUBEL : Le Président

M.M. PREVOST :

LAFFITE : Examineurs



CONTRIBUTION A LA CHIMIE

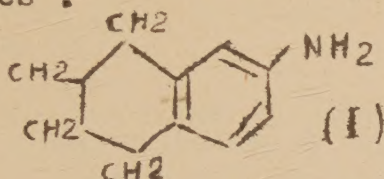
DE LA 6-AMINO-TETRALINE ET DE SES DERIVES

par Pierre JACQUIGNON

PREMIERE PARTIE

I N T R O D U C T I O N

La chimie de la 6-amino-tétraline (1,2,3,4, tétrahydro, 6 aminonaphtalène) (1) a déjà suscité de très nombreux travaux à la fois pour ses modes de préparation et pour ses propriétés chimiques .



Il nous est apparu pour les raisons exposées plus bas qu'il pourrait être fructueux, tant du point de vue chimique que biologique d'étudier les possibilités de synthèse, à partir de cette amine utilisée comme matière première, de composés nouveaux d'intérêt biologique et en particulier de composés hétérocycliques azotés.

En effet, on sait que dans la chimie de substances polycycliques cancérigènes ou des substances antégonistes de cancérigènes les benzacridines jouent un rôle de premier plan.

En effet, depuis 1943 à l'Institut du Radium, Lacassagne, Buu-Hoï et Rudali ont étudié le pouvoir cancérigène de nombreuses benzacridines angulaires et plusieurs de ces corps se sont révélés actifs .(1)

Les expériences faites par ces savants ont montré que les 7,8 benzacridines possédant en position méso un groupement méthyle, provoquant très souvent la formation d'épithéliomas par badigeonnage de la peau, et des sarcomes par injections sous-cutanées chez la souris. (2)

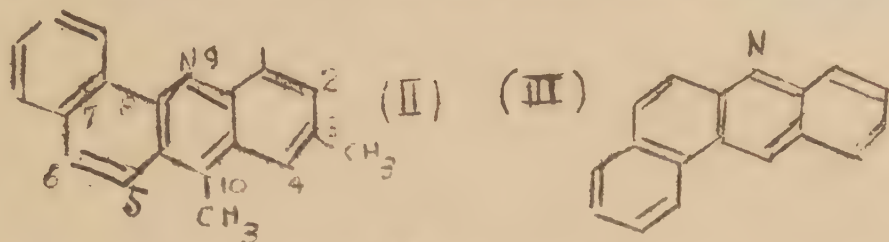
.....



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550412_0041

La 3,10-diméthyl - 7,8 benzacridine par exemple (II) est une des substances cancérigènes les plus actives existant à l'heure actuelle.



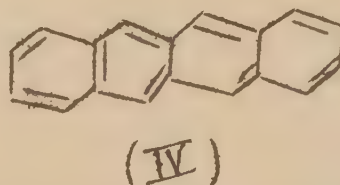
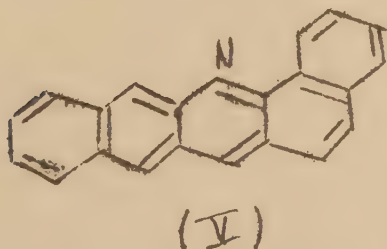
Au contraire les 5-6-benzacridines (noyau fondamental; III) sont en général inactives ou parfois très faiblement actives d'après les mêmes auteurs. (2)

Toutes ces benzacridines ont été synthétisées soit au départ de naphtylamines et de naphthols selon la réaction d'Ullmann-Fettvadjian (3) soit de N-aryl naphtylamines selon la réaction de Bernthsen (4).

Ces réactions conduisent dans tous les cas à l'obtention de benzacridines angulaires car on sait que les cyclisations affectant des corps comportant un noyau naphthalène substitué en position β entraînent en général, la cyclisation sur le sommet α adjacent activé et non sur le sommet β adjacent.

En raison de cette accessibilité les benzacridines angulaires sont bien connues à l'heure actuelle et plusieurs centaines en ont déjà été synthétisées : par Ullmann (5), par Senier et Austin (6) par Landauer (7) et surtout récemment par Buu-Hoi (8).

Les benzacridines linéaires par contre sont encore très peu connues. Seules quelques 2,3 benzacridine (IV) obtenues par Schöpff (9) et 1,2 : 6,7-dibenzacridine synthétisée par Strohbach (10) ont déjà été décrites dans la littérature, et encore ces corps n'ont jamais été soumis à l'étude biologique.



Nous avons pensé qu'un moyen commode pour accéder aux benzacridines linéaires serait d'utiliser la propension des dérivés 6-substitués de la tétraline à fournir des réactions de cyclisation affectant la position 7, le cycle saturé de la tétraline

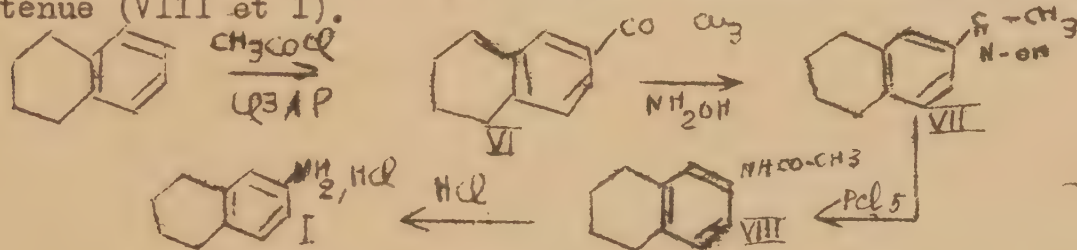
.....

jouant le rôle de deux radicaux alkyles plutôt que celui d'un noyau benzénique. De nombreux exemples de la réactivité de la position 7 nous sont donnés dans la littérature Schroeter par exemple réalisa la nitration en 7 de composés substitués en -6 (11).

Nous avons préparé en grandes quantités notre matière première (1) par une méthode utilisant la transposition de Beckman sur l'oxime du 6-acétyl-tétraline, méthode qui est plus commode que celles décrites dans la littérature et qui utilisent la nitration de la tétraline pour accéder au dérivé aminé.

Nous avons préparé, très commodément notre matière première, la 6-amino-tétraline, en grosses quantités par une méthode différente de celles préconisées jusqu'à présent dans la littérature.

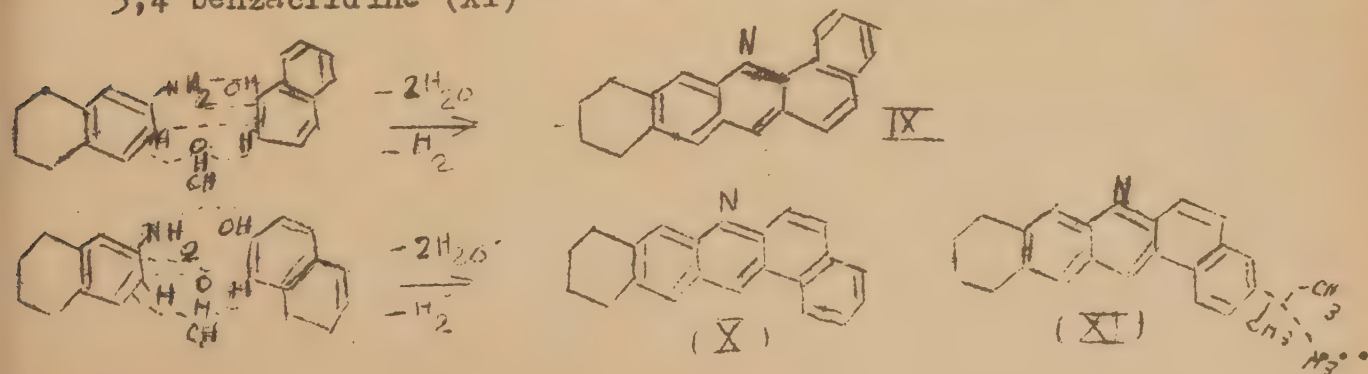
Cette méthode consiste à faire subir la transposition de Beckmann à l'oxime de la 6 acétyl-tétraline (VI VII) et à saponifier par l'acide chlorhydrique la 6-acétamino-tétraline ainsi obtenue (VIII et I).



Cette méthode bien que chère, en raison du prix des sels d'hydroxylamine nous semble plus commode que celles déjà décrites telles que la nitration avec réduction du dérivé nitré par exemple, selon VESELY et CHUDOZILOV (12) ou selon SCH ROETER (13).

L'action des baphtols α et β sur le 6-amino-tétraline, selon la réaction d'ULMANN-FETTVADJIAN conduit respectivement (en présence de formaldéhyde) à la 6,7 tétraméthylène - 1,2 benzacridine (IX), et à la 6,7 tétraméthylène - 3,4 benzacridine (X).

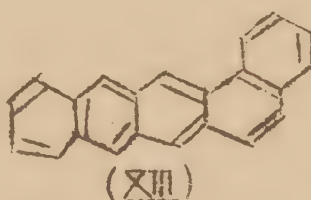
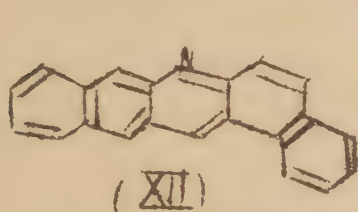
Cette réaction peut également être mise en oeuvre avec des homologues supérieurs du β naphthol, tel que le 6 terbutyl-2naphthol (14) qui conduit à la 6,7 tétraméthylène - (3'terbutyl 3,4 benzacridine (XI)



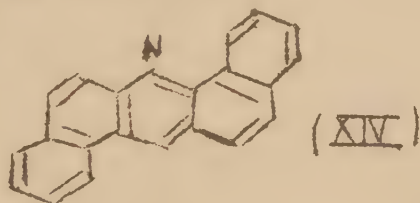
Le traitement par le sélénium des benzacridines (IX) et (X) nous a permis de déshydrogèner la benzacridine (X) en 3,4 : 6,7 dibenzacridine (XII) substance de propriétés identiques à celles décrites par STROHBACH ; de même la déshydrogénation de la benzacridine (IX) nous a conduit à la 1,2 : 6,7 dibenzacridine, corps non encore décrit jusqu'ici (V).

A notre connaissance de telles déshydrogénations par le sélénium des dérivés hydrogénés de l'acridine n'avaient pas encore été signalées jusqu'ici dans la littérature . Le succès de nos déshydrogénations montre que le noyau acridine est beaucoup plus stable que le noyau carbazole car des traitements analogues de carbazoles hydrogénés ont jusqu'ici en général conduit à une rupture de la molécule (15).

Les dibenzacridines (V) et (XII) sont des isologues azotés du 1,2 benzo-tétracène (XIII).

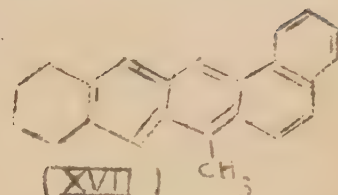
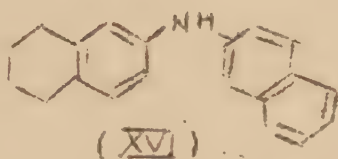
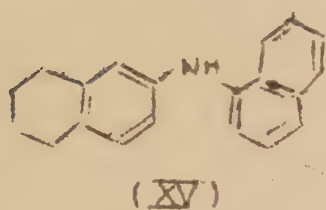


A la différence de ce dernier, elles semblent moins oxydables . Elles se différencient des dibenzacridines - bisangulaires telle que la 1,2 : 5,6 dibenzacridine (XIV), par leur couleur et ce celle de leur picrate qui sont plus prononcées comme d'ailleurs on pouvait le prévoir d'après les relations entre structure électronique et couleur des molécules.



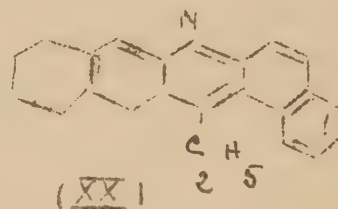
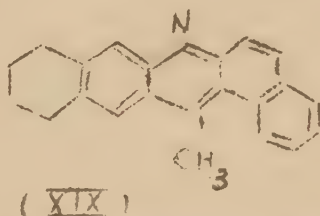
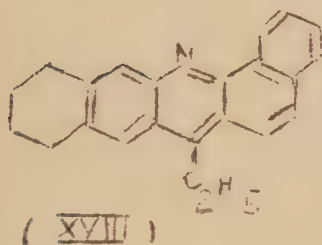
La réaction de Bernthsen pour la préparation des acridines substituées en position méso consiste à condenser des diaryl-amines secondaires Ar - NH - Ar avec un acide R - CO₂ H en présence d'un déshydratant le chlorure de zinc. Cette méthode a été considérablement améliorée par BUU-HOL et LECOQ (4) qui ont substitué les anhydrides d'acide aux acides eux-mêmes ce qui permet d'abaisser la température de réaction et la quantité de déshydratant, c'est cette technique que nous avons utilisée pour synthétiser des benzacridines méso-substituées à partir des 2 amines secondaires (XV et XVI) la 6-tétralyl - N-alphanaphtylamine et la 1,2-3-4 tétrahydro - β - β - dinaphtylamine préparées à partir de la 6-aminotétraline des naphtols α et β selon la méthode de

Knoevenagel (16) qui utilise l'iode comme catalyseur.



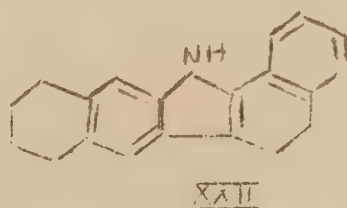
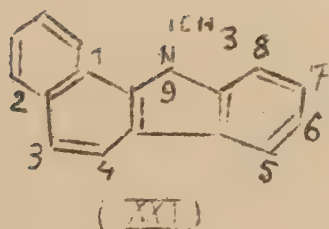
Dans la série des 1,2 benzacridines, nous avons obtenu les 10-méthyl - 6,7 tétraméthylène - 1,2 benzacridine (XVII) et 10-éthyl - 6,7 tétraméthylène - 1,2 benzacridine (XVIII) par condensation avec les anhydrides acétique et propionique.

De même dans la série des 3,4 benzacridines, nous avons abouti en partant de la 1,2,3,4 tétrahydro - - dinaphtylamine à la 10-méthyl - 6,7 tétraméthylène - 3,4 benzacridine (XIX) et à la 10-éthyl - 6,7 tétraméthylène - 3,4 benzacridine (XX).

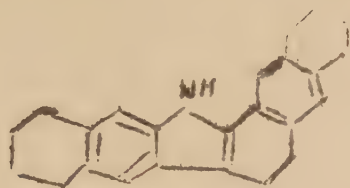


La recherche du pouvoir cancérigène de ces corps est actuellement faite par le docteur ZAJDELA au laboratoire de Monsieur le Professeur LACASSAGNE.

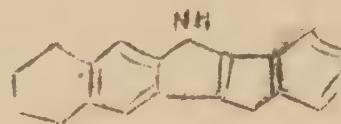
Les benzacridines ne sont pas les seuls composés hétérocycliques azotés présentant un intérêt pour la cancérologie. On sait en effet que certains benzocarbazoles tel que le 9-méthyl 1,2 benzocarbazole (XXI) sont cancérigènes ou inhibiteurs de la croissance des tumeurs greffées (17).



Nous avons donc été amenés à préparer dans notre série trois composés de ce groupe :
 le 2,3 tétraméthylène - 5,6 dihydro - 7,8 benzocarbazole (XXII)
 le 2,3 tétraméthylène - 5,6 dihydro - (1',2',3',4' tétrahydro)
 7,8 naphthocarbazole et enfin le 2,3 tétraméthylène - 5,6: 1',2'
 indénoindole (XXIV).



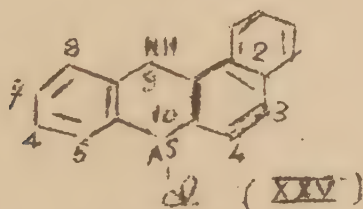
(XXIII)



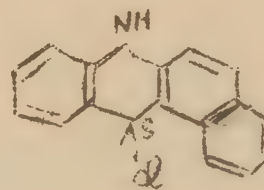
(XXIV)

La méthode utilisée pour la préparation de ces corps est celle de FIECHER-BORSCHÉ (18) modifiée par BUU-HOI (19) et qui consiste dans notre cas à cycliser la 6-tétralylylhydrazone de 1' tétralone, de la tétralyltétralone et de l'indanone en chacun des trois benzocarbazoles sus-nommés au moyen d'une solution de gaz chlorhydrique dans l'acide acétique.

Un troisième groupe de composés hétérocycliques azotés qui nous intéresse ici est celui des phénarsazines dont quelques représentants synthétisés par BUU-HOI et ROYER (20) dérivés des 1,2 et 3,4 benzophénarsazines, noyau fondamental (XXV) et (XXVI) et étudiés biologiquement par le Docteur RUDALI, ont donné des tumeurs (21).



(XXV)



XXVI

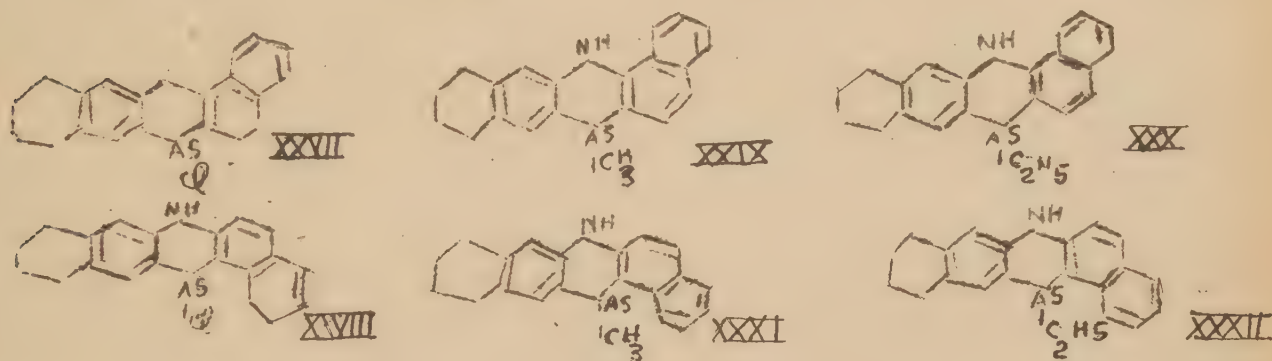
La condensation avec le trichlorure d'arsenic des diarylamines secondaires sus-nommées (XV et XVI) selon la méthode de WIELAND - RHEINHEIMER (22) a produit avec la 6-tétralylyl-N- α naphtylamine la 6,7 tétraméthylène - 10-chloro - 9,10 dihydro - 1,2 benzophénarsazine (XXVII) et avec la 1,2,3,4 tétrahydro, $\beta\beta$ dinaphtylamine : la 6,7 tétraméthylène - 10-chloro - 9,10 dihydro - 3,4 benzophénarsazine (XXVIII).

Comme l'ont montré SEYDE et GORSKI (23) puis BUU-HOI et ROYER (24) il est possible de remplacer les atomes de chlore chez ces phénarsazines par groupements alkyles au moyen des organomagnésiens de GRIGNARD.

En faisant agir les iodures de méthyl et déthyl-magnésium sur la 6,7 tétraméthylène - 10-chloro - 9,10 dihydro - 1,2 benzophénarsazine nous avons obtenu respectivement la :

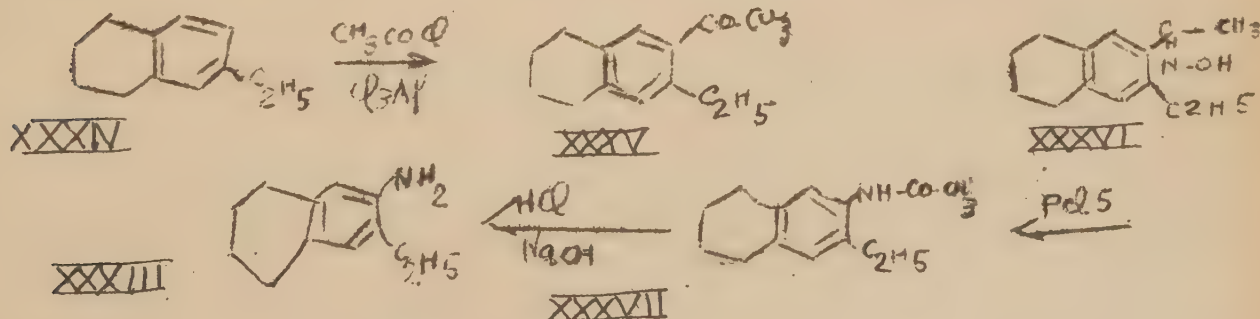
6,7 tétraméthylène - 10-Méthyl - 9,10 dihydro - 1,2 benzophénarsazine (XXIX) et la 6,7 tétraméthylène - 10-éthyl - 9,10 dihydro 1,2 benzophénarsazine (XXX). L'action des organo-magnésiens sur la 6,7 tétraméthylène -10-chloro - 9,10 dihydro - 3,4 benzophénarsazine nous a de même conduit à la :

6,7 tétraméthylène - 10-Méthyl - 9,10 dihydro - 3,4 benzophénarsazine (XXXI) et à la 6,7 tétraméthylène - 10-éthyl - 9,10 dihydro 3,4 benzophénarsazine (XXXII).



Comme nous l'avons signalé plus haut, les dérivés 6-substitués de la tétraline fournissent à leur tour des réactions de substitution en 7. Dans le présent travail nous avons été amenés à préparer une amine de ce groupe : la 7-éthyl - 6-aminotétraline (XXXIII) et à comparer sa réactivité à celle de son sous-homologue .

La méthode de préparation de cette amine nouvelle est calquée sur celle de la 6-aminotétraline . Elle consiste à acétyler la 7-éthyltétraline et à faire la classique transposition de BECKMANN sur l'oxime de la 6-acétyl - 7-éthyl tétraline ainsi obtenue (XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII).



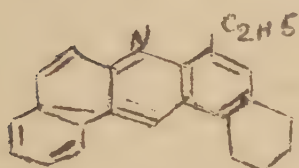
Cette préparation bien qu'un peu ardue, est très commode et nous a conduit à une amine très pure qui tout comme son sous-homologue se prête très bien à la réaction d'ULLMANN-FETTVADJIAN. A la différence de la 6-aminotétraline (I) elle a donné naissance à des dibenzacridines bisangulaires.

Opposée au β naphthol elle a fourni la :

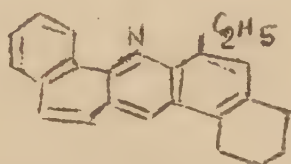
8-éthyl- 5,6 tétraméthylène - 3,4 benzacridine (XXXVIII). De même par réaction avec l' α naphthol, nous avons obtenu la :

8-éthyl- 5,6 tétraméthylène - (1,2 benzacridine (IXL), ainsi que la :

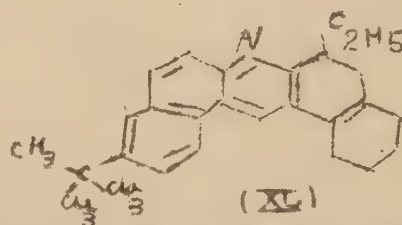
8-éthyl - 5,6 tétraméthylène - (3'terbutyl) - 3,4 benzacridine (XL) par condensation avec le 6 terbutyl - 2 naphthol.



XXXVIII



(IXL)



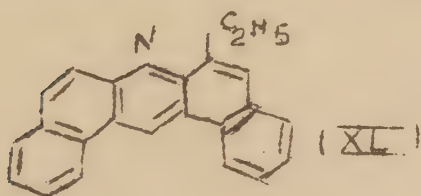
(XL)

La déshydrogénation par le sélénium de la benzacridine (XXXVIII) nous a conduit à la :

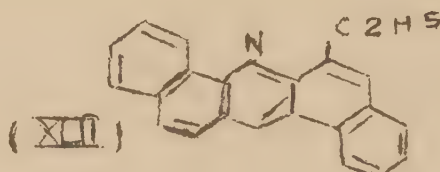
8-éthyl - 3,4:5,6 dibenzacridine (XLI).

De même la déshydrogénation du composé (IXL), nous a fourni la :

8 éthyl - 1,2:5,6 dibenzacridine (XLII).



(XLI)



(XLII)

Tous ces composés sont également soumis à des essais biologiques .

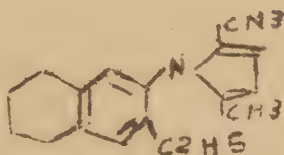
En complément aux recherches mentionnées ci-dessus et toujours dans un même but, nous avons également soumis la 6-aminotétraline et la 6-amino-7-éthyltétraline à d'autres synthèses.

Tout d'abord nos deux matières premières ont été soumises à la synthèse de Knorr- Pall (25) (condensation avec l'acétonyl-acétone et formation de 2,5-diméthylpyrroles N-substitués).

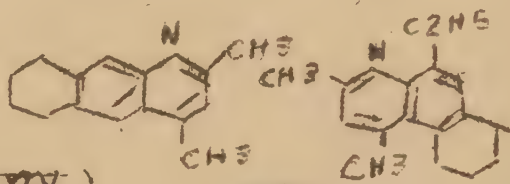
C'est en appliquant cette réaction à la 6-aminotétraline que nous avons accédé au : 1 (6'tétralyl) 2,5 diméthylpyrrole (XLIII) . De même avec la 6-amino - 7-éthyltétraline, nous sommes arrivés au : 1 (7'éthyl 6'tétralyl) - 2,5 diméthylpyrrole (XLIV). Une autre synthèse que nous avons faite avec nos deux amines fut celle de BEYER-COMBES (26) (27) condensation d'amines primaires avec l'acétylacétone et formation de 2,4 diméthyl-quinoléines . L'application de cette réaction à la 6-aminotétraline nous a fourni la 2,4 diméthyl - 6,7 tétraméthylène quinoléine (XLV) et à la 6-amino - 7-éthyltétraline, la : 2,4 diméthyl - 8-éthyl - 5,6 tétraméthylène quinoléine (XLVI).



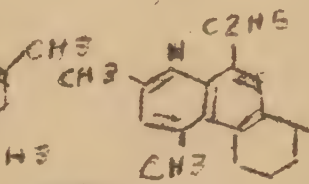
(XLIII)



(XLIV)



(XLV)



(XLVI)

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique de l'Institut de Radium sous la haute autorité de Monsieur le Professeur A. LACASSAGNE et sous la direction de Monsieur BUU-HOI.

Au terme de cette introduction nous adressons nos respectueux remerciements à Monsieur le Professeur LACASSAGNE pour la bienveillance qu'il nous a manifestée et notre sincère reconnaissance à M. BUU-HOI, Maître de Recherches pour la formation qu'il nous a inculquée avec sollicitude et pour les conseils et encouragements qu'il nous a prodigués au cours de cette thèse.

Nous remercions également M.M. les Professeurs AUBEL, PREVOST et LAFFITE, pour le grand honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger ce travail et nous les prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Enfin nous remercions très cordialement tous nos camarades de Laboratoire et en particulier M.M. ROYER, HOAN, DATXUONG, BINON, EKERT, qui nous ont toujours soutenu de leur sympathie.

SECONDE PARTIE

PREPARATION DE LA 6-AMINOTETRALINE ET DE LA 7-ETHYL - 6-AMINO-TETRALINE

La 6-amino-tétraline a déjà été préparée par de nombreux auteurs selon différentes méthodes décrites dans la littérature, mais reposant pour la plupart sur la réduction de dérivés nitrés.

SCHROETER (13) réduit catalytiquement la 6-nitrotétraline par l'hydrogène en présence de nickel à 120° sous 20 atmosphères.

LINDNER et STAUFER (28) utilisent la poudre de fer comme réducteur en présence de carbonate de calcium et de charbon animal, dans l'alcool bouillant. VESELY et CHUDOZILOV (12) réduisent un mélange de 5 et 6-nitrotétralines au moyen de l'hydrosulfite de sodium. VON BRAUN (29) de son côté réduit la 7-aminotétralone par le sodium dans l'alcool. Le même auteur avec KIRSCHBAUM et SCHUHMANN (30) obtient 6-amino-tétraline par la dégradation d'HOFFMANN de l'amide de l'acide 6-tétralyl carboxylique. Toutes ces méthodes sont assez ardues ainsi d'ailleurs que l'hydrogénation sous pression de l'acétamino - β - naphthalène et l'hydrolyse du composé obtenu (31).

Afin d'obtenir rapidement des quantités importantes de 6-aminotétraline nécessaires à nos recherches, nous avons opéré la transposition de BECKMANN sur l'oxime de la 6-acétyltétraline (VI et VII).

Comme nous l'avons déjà signalé cette méthode est coûteuse, mais donne commodément de bons rendements en amine.

6-ACETYLTETRALINE (VI), nous l'avons préparée selon la méthode préconisée par HESSE (32).

A une solution de 270 g. de tétraline dissous dans 850 cc. de sulfure de carbone anhydre, on ajoute 165 g. de chlorure d'acétyle. Ce mélange étant fortement refroidi par un bain de glace, on introduit par petites portions et avec précaution, 325 g. de chlorure d'aluminium pulvérisé. Une coloration d'halochromie rouge-brun se développe ; le mélange réactionnel est abandonné à lui-même pendant 6 heures. Il est ensuite décomposé par de la glace et de l'acide chlorhydrique. La solution est épuisée au chloroforme, la couche chloroformique est lavée à la soude aqueuse, à l'eau, et séchée sur du chlorure de calcium. Le solvant est chassé et le résidu est distillé ce qui donne une huile jaune clair à odeur aromatique.

Eb = 180° sous 18 mm. La littérature (32) indique 182° sous 20mm

R = 215 g. = 60%

.....

OXIME DE LA 6-ACETYLTETRALINE (VII)

A 100 g. de (VI), on ajoute 60 g. de Chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 40 cc. d'H₂O ainsi que 38 g. de potasse dissous dans 20 cc. d'eau. On dilue avec 300 cc. d'alcool à 96° et on chauffe au reflux pendant 15 heures. L'alcool est ensuite chassé et le résidu traité à l'eau, laisse déposer une huile qui cristallise rapidement.

Recristallisée de l'alcool l'oxime donne des paillettes incolores F = 105°. La littérature (33) indique 106°. R = 118 g.

6-ACETAMINOTETRALINE -(VII)

La technique suivante de transposition de BECKMANN que nous avons utilisée est plus commode que celle indiquée par MAC-LEISH et CAMPBELL (34) :

85 g. d'oxime (VI) bien sèche et pulvérisée sont dissous dans 100 cc. d'éther anhydre et le mélange est refroidi par un bain de glace et de sel. On ajoute peu à peu 112 g. de pentachlorure de phosphore finement pulvérisé, en remuant vigoureusement. Après 1/4 d'heure d'agitation on verse sur la glace pilée et le produit organique est au benzène. La couche benzénique est lavée à la soude, à l'eau et desséchée sur du chlorure de calcium ; le solvant est chassé et le résidu distillé sous vide fournit un produit bouillant à 244° sous 16mm. Recristallisé de l'éthanol donne des microcristaux incolores. F = 106°. La littérature (34) donne 107°. R = quantitatif.

6-AMINOTETRALINE (I)

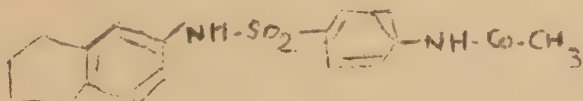
48 g. du composé (VII) sont chauffés au reflux pendant 2 heures avec 150 cc. d'acide chlorhydrique concentré. On observe d'abord une prise en masse, une dissolution totale puis le chlorhydrate de la 6-aminotétraline cristallise par refroidissement. Celui-ci est essoré, traité par une solution de soude à 20% et l'amine qui surnage est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur du chlorure de calcium et l'éther est chassée. Le résidu distillé sous la pression atmosphérique fournit 35 g. d'un produit d'odeur désagréable, bouillant à 270-272° et fondant à 38° après recristallisation de la ligroïne. Ces constantes sont en accord avec la littérature (13,31).

DERIVES de CARACTERISATION -

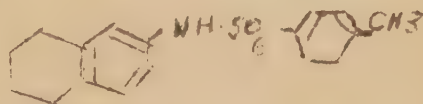
De nombreux dérivés de caractérisation de la 6-aminotétraline ont déjà été préparée. Citons le dérivé acétylé (34) le dérivé benzoylé (31,35) le dérivé phtalylé (34).

.....

Pour notre part nous l'avons caractérisée en synthétisant deux sulfamides (Par condensation avec un sulfochlorure au sein de la pyridine sèche). C'est ainsi qu'avec le chlorure de N-acétylaminobenzène sulfonyle nous avons obtenu la N-acétylsulfamido-6-tétraline (XLVII) et avec le chlorure de tosylo la 6-tosylamidotétraline (XLVIII).



XLVII



XLVIII

N-ACETYSULFANIOMIDO -6-TETRALINE (XLVII) $C_{18}H_{20}N_2SO_3 = 344$.

2 g. de 6-aminotétraline sont mélangés au sein de 15 cc. de pyridine sèche avec 3 g. de chlorure de N-acétylaminobenzène-sulfonyle et l'ensemble est chauffé 1 heure au bain-marie bouillant. Il y a apparition d'une coloration rouge. Puis on verse sur la glace chlorhydrique, essore et recristallise de l'éthanol (soluble à chaud) en magnifiques paillettes de couleur lilas. $F = 216^\circ$. $R = 2g.5$.

6-TOSYIAMINOTETRA LINE (XLVIII). $C_{17}H_{19}N SO_2 = 305$

Selon la même technique que pour (XLVII), 2 g.d'amine sont mélangés à 3 g.de chlorure de tosylo dans 15 cc. de pyridine.

Recristallisé de l'alcool (soluble à chaud) le produit brut a fourni de magnifiques paillettes de couleur chair . $F = 136^\circ$. $R = 2g.5$

PREPARATION DE LA 7-ETHYL - 6-AMINOTETRALINE (XXXIII).

A notre connaissance la 7-éthyl-6-aminotétraline n'est pas encore signalée dans la littérature . Seule un homologue de cette amine, la 5-méthyl-6-aminotétraline, a été décrite par MAYER et SCHNECKO (37). Nous avons préparé la 7-éthyl-6-aminotétraline en utilisant une méthode analogue à celle qui nous a fourni la 6-aminotétraline . Voici les détails de cette préparation suivant le processus indiqué par le schéma de la page 7 .

β ETHYL-TETRALINE (XXXIV) .

Contrairement à certains auteurs qui l'ont obtenue, soit par réduction de CLEMMENSEN de la β -acétyltétraline comme FLEISCHER et SIEFERT (38), soit par chauffage de la tétraline avec le bromure d'éthyle en présence de chlorure d'aluminium comme BOEDTKER et RAMBECH (39), nous avons accédé à la β éthyl-tétraline en réduisant la acétyl-tétraline par la méthode de KISHNER-WOLFF modifiée par HUANGMINLON (40) :

100 g.de α acétyltétraline sont dissous dans 250 cc de diéthylène-glycol, ainsi que 100 g. d'hydrate d'hydrazine à 85%, et 100 g. de potasse en pastilles ; l'ensemble est porté à 300°

pendant 8 heures. On décompose à l'eau, extrait au benzène ; la couche benzénique est lavée une fois à l'eau chlorhydrique, deux fois à l'eau, et séchée sur du chlorure de calcium. Le solvant est chassé. Le produit restant distillé à 239° sous 760 mm.

R = 66 g. = 70% du Rdt théorique.

La littérature (41) donne 120° sous 18mm. comme point d'ébullition.

7-ETHYL-6-ACETYLTETRALINE (XXXV)

100 g. de 7-éthyltétraline sont dissous dans 300 cc. de sulfure de carbone sec ; on y ajoute 50 g. de chlorure d'acétyle, et peu à peu, en agitant 100 g. de chlorure d'aluminium. On refroidit énergiquement et laisse le mélange abandonné à lui-même pendant 6 heures. (Halochromie brun-jaune). On décompose sur la glace et l'acide chlorhydrique, épuisé au chloroforme, lave la couche chloroformique à la soude aqueuse, à l'eau, la sèche sur du chlorure de calcium, distille le résidu et le rectifie. On obtient ainsi une huile jaune clair d'odeur aromatique dont le point d'ébullition est de 188° sous 16mm. R=104 g.

(C₁₄ H₁₈ O = 202)

Cette cétone n'est pas à notre connaissance signalée dans la littérature. Nous l'avons caractérisée par sa semi-carbazone qui cristallise de l'éthanol, où elle est soluble à chaud, en belles aiguilles incolores. f = 133° - 134°.

(C₁₅ H₂₁ N₃ O = 259)

Calculé C :	69,5	H :	8,11
Trouvé C :	69,1	H :	8,01

Nous en avons également fait la thiosemicarbazone en chauffant au reflux pendant 4 heures, 4 g. de cétone (XXXV) et 1.8g. de thiosemicarbazide au sein de 25 cc. de méthanol. Ce dérivé cristallise du méthanol en microcristaux légèrement crème.

F = 122°

(C₁₅ H₂₁ N₃ S = 275)

Calculé C :	65,45	H :	7,63
Trouvé C :	65,87	H :	7,82

OXIME DE LA 7-ETHYL-6-AMINOTETRALINE (XXXVI)

Dans 150 cc. d'alcool à 96° on dissout 50 g. de cétone (XXXV), 28 g. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 30 cc. d'eau, et 17 g. de potasse dans 20 cc. d'eau. Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 heures, puis l'alcool étant chassé, puis traité à l'eau. Une huile se dépose qui cristallise rapidement.

Le produit brut recristallise du méthanol en petits cristaux incolores. F = 127°

(C₁₄ H₁₉ ON = 217).

.....

7-ETHYL-6-ACETAMINOTETRALINE (XXXVII).

A 33 g. d'oxime dissous dans 80 cc. d'éther anhydre on ajoute, peu à peu, en refroidissant et en agitant 30 g. de pentachlorure de phosphore pulvérisé. Après 1/4 on verse sur la glace, évapore l'éther et essore le dérivé (XXXVII). Celui-ci recristallisé de l'éthanol donne des microcristaux incolores.

F = 166° . R = 33 g.

(C₁₄ H₁₉ ON = 217)

7-ETHYL-6-AMINOTETRALINE (XXXIII)

32 g. d'acétamino sont chauffés 1/2 heure au reflux avec 100 cc d'acide chlorhydrique concentré. Après dissolution totale le chlorhydrate de la 7-éthyl-6-aminotétraline cristallise par refroidissement (il recristallise de l'eau en microcristaux incolores F = 147°), et est essoré. Décomposé par une lessive de soude à 20% il libère l'amine qui est extraite à l'éther ; la solution étherée est séchée sur du chlorure de calcium, chassée et le résidu est distillé. L'amine se présente sous forme d'une huile jaune visqueuse qui bout à 175° sous 15mm. et qui brunit à l'air. R = 20 g.

(C₁₂ H₁₇ N = 175)

Calquant sur ce que nous avons fait avec la 6-aminotétraline nous avons condensé la 7-éthyl-6-aminotétraline avec des sulfochlorures et nous avons obtenu les sulfamides suivantes : la 7-éthyl-6-Nacéthyl sulfanilamidotétraline (IL) et la 7-éthyl-6-Nacéthyl sulfanilamidotétraline (IL) et la 7-éthyl-6-tosylamidotétraline (L) qui sont tous deux des dérivés de caractérisation bien cristallisés.

7-éthyl-6-NACETYLSULFANILAMIDOTETRALINE (IL)

1 g. d'amine (XXXIII) sont chauffés 30 minutes au bain-marie bouillant avec 1 g.5 de chlorure de N-acétylaminobenzène-sulfonyle au sein de 15 cc. de pyridine sèche. On précipite sur la glace chlorhydrique, essore le produit brut, le recristallise de l'éthanol (facilement soluble à chaud) en paillettes beige brillantes.

F = 200° R = 1g.5

(C₂₀ H₂₄ SO₃ N₂ = 372).

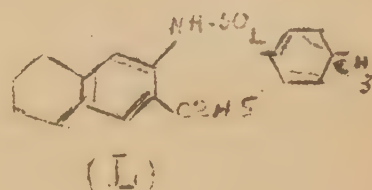
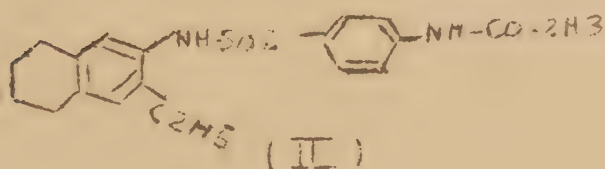
.....

7-ETHYL-6-TOSYLAMIDOTETRALINE (L)

En suivant la même technique que pour (II), nous avons en partant de 3 g. d'amine (XXXIII), et de 3 g. de chlorure de tosylo dans 15 cc. de pyridine, obtenu un produit qui recristallise de l'éthanol en paillettes brillantes de couleur chair.

F = 129°

(C₁₉ H₂₃ SO₂ = 317)



TROISIEME PARTIE

SYNTHESE DE BENZACRIDINES DERIVEES DE LA
6-AMINOTETRALINE ET DE LA 7-ETHYL-6-AMINOTETRALINE

Grâce à notre 6-aminotétraline il nous a été possible, au moyen d'une réaction que nous devons à ULLMANN (3), d'obtenir des benzacridines linéaires sans être obligé de passer par des opérations compliquées comme l'ont fait les auteurs qui ont préparé les quelques benzacridines linéaires décrites dans la littérature et que nous avons signalées plus haut.

Toujours en appliquant la réaction d'ULLMANN-FETTVADJIAN nous avons, au moyen de la 7-éthyl-6-aminotétraline préparé des benzacridines bisangulaires substituées en position 8.

De même grâce à la réaction de BERNTHSEN modifiée par BUU-HOI (4) il nous fut possible à partir de la 6-aminotétraline de préparer des benzacridines dans lesquelles un hydrogène de la position méso se trouvait substitué par un groupement méthyl ou éthyl ce qui ne pouvait qu'accroître leur intérêt chimique et biologique.

A/ BENZACRIDINES PREPAREES PAR LA REACTION D'ULLMANN-FETTVADJIAN -

Les benzacridines décrites dans la littérature et ne portant pas de substituant en position méso ont été préparées par la méthode d'ULLMANN-FETTVADJIAN. Cette méthode consiste à ajouter de la formaldéhyde sous forme de poudre de trioxyméthylène à un mélange à l'ébullition d'une amine primaire et d'un naphтол. On admet qu'avant d'obtenir la benzacridine il se forme un composé intermédiaire une 9,10 d'hydrobenzacridine qui perd ses deux hydrogènes sous l'influence de la température élevée à laquelle se déroule la réaction, les composés obtenus distillant généralement à très haute température sous bon vide.

Voici les détails de la technique que nous avons suivie pour condenser notre 6-aminotétraline avec les différents naphтоls.

6-7-TETRAMETHYLENE - 1,2 BENZACRIDINE (IX) Pour cette synthèse, nous avons utilisé un appareil consistant en deux ballons de Wurtz accouplés en vue d'une distillation et dans lequel le ballon générateur est pourvu d'un thermomètre.

Dans le ballon générateur nous introduisons 5 g. de 6-aminotétraline (I) et également 5 g. d'X naphтол. L'ensemble est chauffé à la pression ordinaire pendant quelques minutes jusqu'à l'ébullition. On ajoute alors peu à peu 75 cg. de trioxyméthylène en poudre. On observe alors une vive effervescence et dégagement de vapeur d'eau. On chauffe encore quelques secondes jusqu'à disparition totale de la formaldéhyde. Puis l'ensemble est distillé sous bon vide.

.....

Nous récupérons tout d'abord vers 160° sous 17mm. 1' α naphthol non réagi et ensuite on étête jusqu'à 310°.

Enfin vers 340-345° sous 17mm. passe une huile jaune rouge visqueuse qui après plusieurs recristallisations de l'alcool et du benzène (assez peu soluble dans l'alcool à chaud) donne de petites aiguilles jaunes de point de fusion = 116°.

Comme toutes les benzacridines ce composé a développé avec l'acide sulfurique une réaction d'ahlochromie caractéristique : avec $\text{SO}_4 \text{ H}_2$ halochromie jaune.

($\text{C}_{21} \text{H}_{17} \text{N} = 283$).

Calculé C : 89,0 ; H : 6,0

Trouve C : 88,8 ; H : 6,12

Les benzacridines donnent avec l'acide picrique de très jolis dérivés de caractérisation . Nous avons préparé le picrate du composé (IX) en faisant réagir celui avec l'acide picrique dans l'alcool . Le produit brut obtenu recristallisé très bien du nitrobenzène en paillettes de couleur vermillon. F= 256°, (décomposition par chauffage progressif vers 230°).

1,2:6,7 DIBENZACRIDINE (V)

On sait que le sélénium peut enlever des hydrogènes sur les cycles saturés. Nous avons utilisé cette propriété pour déshydrogérer le composé (IX). Nous avons abouti au corps (V) non encore décrit jusqu'ici.

Dans un petit erlenmeyer surmonté d'un tube de verre on introduit 0g.5 de 6,7 tétraméthylène, 1,2 benzacridine qui sont chauffés 3 heures à 350° avec 0 g.3 (2 atomes) de sélénium en poudre.

L'ensemble est porté sous la hotte à cause du dégagement d'hydrogène sélénié dont nous percevons nettement l'odeur après quelques minutes de réaction. Puis on laisse refroidir, extrait à l'alcool le produit organique (éviter le benzène ou le sélénium est soluble) . Chasse le solvant partiellement. Le produit qui précipite est recristallisé deux fois de l'éthanol et donne des microcristaux jaune clair .

F = 127° R= 0,4 g.

($\text{C}_{21} \text{H}_{13} \text{N} = 279$).

Calculé : 90,0

4,64

Trouve : 89,8

4,59

Ce composé fournit un joli picrate qui cristallise du nitrobenzène en aiguilles de couleur brique . F = 265° . Décomposition par chauffage progressif vers 240° .

.....

6,7 TETRAMETHYLENE - 3,4 BENZACRIDINE (X)

Dans le même appareillage que celui utilisé pour le composé (IX) on introduit 5 g. de 6-aminotétraline et 5 g. de β naphтол. L'ensemble est porté à l'ébullition ; puis on ajoute peu à peu 75 cg. de trioxyméthylène en poudre. On observe un dégagement de vapeur d'eau.

Puis on distille l'ensemble. On récupère tout d'abord à 180°-185° sous 16mm. Un peu de β -naphтол puis on étête jusque vers 300°. Enfin à 340-345° sous 16mm., passe une huile jaune orangé foncé d'aspect sirupeux. Celle-ci recristallisée plusieurs fois fournit de minuscules aiguilles jaunes : F = 144°. L'acide sulfurique produit une halochromie jaune foncé.

Nous avons également caractérisé cette base par son picrate ; celui-ci obtenu dans l'alcool a été recristallisé du nitrobenzène en microcristaux jaune orangé. F = 263° (Décomposition vers 240°)

(C₂₁ H₁₇ N = 283)

Calculé :	C	89,0	H	6,0
Trouvé :	C	88,7	H	5,98

3,4 - 6,7 DIBENZACRIDINE (XII).

Nous avons obtenu cette substance en opérant la déshydrogénation par le sélénium du composé X et nous avons abouti à une dibenzacridine de propriétés identiques à celle que STROHBACH décrit comme étant une 1,2 - 6,7 dibenzacridine selon sa nomenclature.

Il a en effet obtenu ce composé par une méthode compliquée consistant à distiller la 1,2 - 6,7 dibenzoacridone avec de la poudre de zinc (10).

.....

Pour notre part nous avons chauffé pendant 3 heures à 350° dans un petit erlenmeyer :

0g.5 de 6,7 tétraméthylène - 3,4 benzacridine (X) et 0,3g. de sélénium en poudre. On extrait ensuite le composé organique à l'alcool et le recristallise deux fois du même solvant ce qui donne des microcristaux

jaune foncé. F = 208°. La littérature donne 206° après recristallisation de la pyridine.

L'action de l'acide sulfurique développe une jolie halochromie de couleur vermillon . R = 0,3 g.

Le picrate obtenu dans l'alcool est recristallisé du nitrobenzène sous forme de microcristaux orangé rouge. F = 294° . (Décomposition par chauffage progressif vers 265°).

(C₂₁ H₁₃ N = 279).

Calculé : C : 90,0 ; H : 4,64
Trouvé : 89,7 ; H : 4,57

6,7 TETRAMETHYLENE - (3'TERBUTYL) 3,4 BENZACRIDINE (XI).

Selon la technique décrite plus haut, on chauffe ensemble 2 g. de 6-aminotétraline et 2 g.2 de 6-terbutyl-2 naphтол.

Après une ébullition on ajoute peu à peu 0,5g. de trioxyméthylène en poudre.

Suivant le même processus on commence la distillation sous bon vide, c'est ainsi que vers 180° sous 16mm., on récupère le naphтол non réagi et à 350-355° sous 16mm. passe une huile rouge visqueuse dont on fait le picrate. Celui-ci recristallisé de l'éthanol où il est peu soluble fournit des micro-aiguilles orangé. F = 230-231°.

Ce picrate décomposé par l'ammoniaque diluée libère la base qui est extraite au benzène et est recristallisée de l'alcool en micro-aiguilles jaune clair . F= 126°.

Avec SO₄ H₂ on observe une halochromie orangé. R = 3g.

(C₂₅ H₂₅ N = 339).

Calculé : C : 88,6 ; H : 7,37
Trouvé : C : 88,2 ; H : 7,31

8-ETHYL - 5,6 TETRAMETHYLENE - 3,4 BENZACRIDINE (XXXVIII)

Toujours en suivant la même technique que pour les substances précédentes nous avons chauffé ensemble 3 g. de 7-éthyl-6-aminotétraline et 3g. de naphtol.

On ajoute ensuite 0 g.6 de trioxyméthylène en poudre. Il y a réaction vive comme à l'ordinaire, puis on branche le vide et on distille ; on obtient ainsi 3 g. d'une huile rouge clair bouillant à 320-325°/16mm. Ce corps recristallisé 3 fois de l'éthanol donne des microcristaux de couleur crème. F = 139°.

Avec l'acide sulfurique on obtient une halochromie jaune orangé clair.

Le picrate recristallise du nitrobenzène en paillettes de couleur orangé. F = 288°.

C₂₃ H₂₁ N = 311)

Calculé C : 88,74 ; H : 6,75
Trouvé C : 88,9 ; H : 6,49

8-ETHYL - 3,4:5,6 DIBENZACRIDINE (XLI)

0 g.5 du composé (XXXVIII) sont chauffés pendant 3 heures, sous hotte, avec 0g. 3 de sélénium en poudre. Après refroidissement on extrait le produit organique à l'alcool et recristallise le produit restant après évaporation du solvant. Dans l'éthanol (2 fois) il cristallise sous forme de petites aiguilles jaune clair. F = 157°.

Avec l'acide sulfurique formation d'une halochromie jaune clair. Le picrate cristallise de l'alcool en paillettes jaunes F = 275°

(C₂₃ H₁₇ N = 307)

Calculé C : 89,8 ; H : 5,51
Trouvé C : 89,1 ; H : 5,43

8-ETHYL - 5,6 TETRAMETHYLENE - 1,2 BENZACRIDINE (IXL)

Suivant la technique classique 4 g. de 7-éthyl-6-aminotétraline sont chauffés avec 4 g. de naphtol alpha. On ajoute 75 cg. de trioxyméthylène. La distillation du mélange conduit, (après récupération d'un peu de naphtol) à 3 g.5 d'une huile jaune foncé visqueuse bouillant à 340-345° sous 16 mm, qui se recristallise de l'éthanol plus le benzène en aiguilles brillantes jaune-vert. F = 131° : Halochromie jaune rougeâtre avec SO₄ H₂/

.....

Le picrate cristallisé du nitrobenzène fournit de micro-cristaux rouge orangé. $F = 172^{\circ}$.

$C_{23} H_{21} N = 311$)

Calculé C : 88,74 ; H = 6,75
Trouvé C : 88,53 ; H = 6,63

8-ETHYL - 1,2:5,6 DIBENZACRIDINE (XLII)

Og.4 de benzacridine (IXL) sont chauffés pendant 3 heures à 350° avec og.3 de sélénium en poudre.

Après refroidissement on extrait plusieurs fois le produit organique à l'alcool. Celui-ci recrystallise de l'éthanol (2 fois) en petites aiguilles jaune clair $F = 107^{\circ}$.

Avec l'acide sulfurique halochromie jaune.

Le Picrate recrystallise du nitrobenzène en aiguilles orangé clair. $F = 255^{\circ}$. (Décomposition vers 230°).

$(C_{23} H_{17} N = 307)$

Calculé C : 89,8 ; H : 5,51
Trouvé C : 89,08 ; H : 5,53

8-ETHYL - 5,6 TETRAMETHYLENE - (3'TERBUTYL) - 3,4 BENZACRIDINE (XL)

On chauffe ensemble comme déjà indiqué 2 g. de l'amine (XXXIII), avec 2 g. de 6-terbutyl - 2-naphtol et on ajoute 50 cg. de trioxyméthylène. On distille ensuite sous bon vide. On obtient ainsi après récupération d'un peu de naphtol 2 g. d'une huile orangé foncé visqueuse bouillant à 350° sous 15 mm.

Nous en faisons le picrate qui recrystallise de l'alcool (ou il est assez bien soluble) en paillettes ocres. $F = 256^{\circ}$ - 257° (décomp. vers 230°).

Le picrate décomposé nous a fourni le composé (XL) qui recrystallise de l'éthanol en microcristaux beige clair $F = 154^{\circ}$.

Halochromie jaune orangé avec $SO_4 H_2$

$(C_{27} H_{29} N = 367)$

Calculé C : 88,2 ; H : 7,98
Trouvé C : 88,0 ; H : 7,7

Notons avant de terminer ce chapitre qu'aucune benzacridine comportant un groupement tétraméthylène n'est encore signalée dans la littérature.

.....

B/ BENZACRIDINES PREPAREES PAR LA REACTION DE BERNTHSEN

Pour ces synthèses nous avons utilisé la technique de Bernthsen modifiée par BUU-HOI : chauffage d'une diarylamine secondaire, au bain métallique, dont la température n'excède pas 180-185°, avec un anhydride d'acide et du chlorure de zinc pendant 6 heures. Ces conditions de température et de chauffage doivent être respectées car on risquerait d'obtenir des produits impurs et résineux. Le produit de la réaction est ensuite traité à la soude aqueuse à 20 % ce qui permet de dissoudre le zinc à l'état de zincate alcalin. Le produit organique est extrait du benzène, distillé. Pour synthétiser les benzacridines linéaires (XVII, XVIII, XIX et XX) substituées en position méso au moyen de la réaction de Bernthsen nous avons été amenés à préparer les deux diarylamines secondaires (XV) et (XVI) à partir de la 6-aminotétraline et respectivement des naphthols alpha et bêta, par la réaction de KNOEVENAGEL (16). Cette réaction consiste à chauffer un naphtol au reflux à 240° avec une amine primaire pendant 5 heures au bain métallique en présence d'iode, (au cours de l'opération on observe un dégagement d'eau). La distillation du mélange réactionnel conduit à l'amine secondaire.

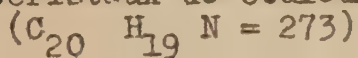
6-TETRALYD N- α NAPHTYLAMINE (XV)

Dans un erlenmeyer surmonté d'un tube à dégagement on chauffe au reflux un mélange de 7g.5 de 6-aminotétraline et 12g.5 de naphtol alpha. On ajoute quelques centigrammes d'iode. On maintient 5 heures à 240° sur une plaque électrique. On observe la formation de nombreuses gouttes d'eau. Puis le mélange réactionnel est distillé sous bon vide. Vers 180-185°/15mm. On récupère un peu de naphtol, enfin vers 285°-290° sous 15 mm. passe une huile brune très visqueuse qui ne cristallise pas par refroidissement comme le fait son isomère (XVI) et reste résineuse même après de longs mois d'attente. Rendement = 14 g.



1-2-3-4-TETRAHYDRO- β/ρ DINAPHTYLAMINE (XVI)

Dans les mêmes conditions que pour l'amine (XV) on fond ensemble 15 g. de 6-aminotétraline et 25 g. de naphtol bêta en présence de quelques grains d'iode. Après 5 heures de réaction l'ensemble est distillé. On récupère tout d'abord vers 180-185°/15 mm. quelques grammes de naphtol non réagi. Puis vers 304-305° sous 15 mm. passe une huile visqueuse brunâtre qui se solidifie de suite en une masse marron clair. Rendement : 26 g.5. Comme pour l'amine (XV) les queues constituent un résidu indistillable. L'amine (XVI) est un corps soluble dans l'alcool chaud dont elle recristallise en microcristaux de couleur crème. F = 95°.



10-METHYL - 6.7 TETRAMETHYLENE - 1.2 BENZACRIDINE (XVII)

Dans un petit erlenmeyer surmonté d'un tube à dégagement on chauffe ensemble à 180° sur plaque électrique un mélange de 2g. d'amine (XVI) et de 2 g. d'anhydride acétique. On ajoute 2 g. de Cl₂ Zn fondu et pulvérisé. On maintient l'ensemble 6 heures à cette température. Puis on traite la masse visqueuse obtenue par une lessive de soude à 20 % (70cc. environ). On extrait la matière organique au benzène ou mieux au toluène ; essore les couches aqueuses et benzéniques pour éliminer les résines formées ; sèche la couche de solvant sur Cl₂ Ca, chasse le benzène et distille le résidu. Après avoir étêté jusqu'à 300° on obtient une résine jaune rouge foncé qui bout à 340-350°/15 mm. R = 1g.5.

On en fait immédiatement le picrate qui recristallise de l'alcool en paillettes jaune F = 251°. Le picrate décomposé par l'ammoniaque libère l'acridine qui extraite au benzène fournit par recristallisation de l'éthanol des microcristaux jaunes. F = 128°.

L'acide sulfurique donne une halochromie jaune.

(C ₂₂ H ₁₉ N = 297)	Calculé C : 88,8 ; H : 6,39
	Trouvé C : 88,4 ; H : 6,28

10-ETHYL- 6.7 TETRAMETHYLENE - 1,2 BENZACRIDINE (XVIII)

Dans les mêmes conditions que précédemment on chauffe ensemble 2 g. d'amine secondaire (XV), 2 g. d'anhydride propionique et 2 g. de chlorure de zinc sec et fondu. Le mélange réactionnel subit après 6 heures le même traitement que pour (XVII) et est distillé sous bon vide. Après avoir récupéré 0g.3 d'amine (XV) on distille à 340-345° sous 15 mm. une huile rouge d'aspect visqueux. Rendement = 1g.5.

Nous en faisons de suite le picrate qui recristallise de l'éthanol+toluène en aiguilles orangé. F = 222° (Décomp. 200°).

Ce picrate décomposé fournit une benzacridine qui dans l'éthanol (recristallisée 3 fois) donne des microcristaux jaune vert. F = 112°. Halochromie jaune avec SO₄ H₂.

(C ₂₃ H ₂₁ N = 311)	Calculé C : 88,74 ; H : 6,75
	Trouvé C : 87,9 ; H : 6,51

....

10-METHYL - 6.7 TETRAMETHYLENE - 3.4 BENZACRIDINE (XIX)

Pour préparer cette benzacridine nous avons chauffé ensemble pendant 6 heures dans les mêmes conditions que précédemment 5 g. de 1,2,3,4 tétrahydro-dinaphtylamine
avec 5 g. d'anhydride acétique et 5 g. de chlorure de zinc. Après le traitement classique, le solvant est chassé et le résidu est distillé. On obtient après avoir récupéré un peu d'amine (XVI) 3 g. d'une huile rouge visqueuse bouillant à 355-360° sous 15 mm.

Nous en faisons le picrate qui recristallise du nitrobenzène en microcristaux brun rouge. F = 271-272° (Décomp. vers 240°). Ce picrate décomposé donne un composé qui recristallise de l'éthanol en petits cristaux jaune orangé clair. F = 164°.

(C₂₂H₁₉N = 297) Calculé C : 88,8 H : 6,39
 Trouvé C : 88,3 H : 6,2

10-ETHYD - 6,7 TETRAMETHYLENE - 3,4 BENZACRIDINE (XX)

Suivant la même technique on chauffe 5 g. d'amine (XVI), 5 g. d'anhydride propionique et 5 g. de chlorure de zinc. Par distillation après traitement on obtient une huile rougeâtre bouillant à 350-355° sous 17 mm. R = 3 g.

Le Picrate de celle-ci recristallise du nitrobenzène en magnifiques paillettes rouge brique. $F = 252^{\circ}$ (Décomposition par chauffage progressif vers $235-240^{\circ}$).

Après décomposition du picrate on recristallise la benzacridine de l'éthanol en petites aiguilles jaunes, F = 171°.

Avec $\text{SO}_4 \text{ H}_2$ halochromie jaune

(C ₂₃ H ₂₁ N = 311)	Calculé C : 88,74	H = 6,75
	Trouvé C : 88,5	H = 6,51

QUATRIEME PARTIE

AUTRES COMPOSES HETEROCYCLIQUES DERIVES DE LA 6-AMINOTETRALINE

A - CARBAZOLES

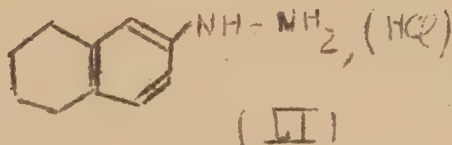
Il existe plusieurs méthodes de synthèse des benzocarbazoles. Citons en premier lieu celle de JAPP et MAITLAND (42) qui emploient la phényl hydrazine et son chlorhydrate avec le naphthol ; puis celle de BUCHERER et SEYDE (43) qui utilisent la phénylhydrazine en présence de bisulfite de sodium. Pour notre part nous avons utilisé la méthode d'indolisation de FISCHER-BORSCHÉ modifiée par BUU-HOI. Cette méthode rapide et pratique consiste à effectuer la cyclisation d'arylhydrazones au moyen d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acide acétique.

Nous avons été amenés à préparer en vue de cette réaction le chlorhydrate de la 6-tétralyldiazine dont voici les détails de préparation.

CHLORHYDRATE DE 6-TETRALYHYDRAZINE (LI)

Dans un mortier on pile soigneusement 5g. de 6-aminotétraline et 6 g. d'HCl concentré (D=1,19) ; après obtention d'une bouillie on verse le tout dans un ballon et on ajoute 30 cc. d'acide chlorhydrique + 5 cc d'eau.

Le mélange est refroidi fortement à -5° et l'on diazote au moyen d'une solution de 3 g. de nitrite de sodium dans 16 cc. d'eau. Cette opération terminée, l'ensemble est versé goutte à goutte dans une solution glacée de 25 g. de chlorure stanneux dissout dans le minimum d'HCl. On laisse se réchauffer : il y a précipitation d'une résine qui cristallise au bout d'un moment. Du méthanol on obtient un produit de couleur chair foncé, $F = 176^{\circ}$, (Décomp. vers $155-160^{\circ}$).



2,3 - TETRAMETHYLENE - 5,6 DIHYDRO - 7,8 BENZOCARBAZOLE (XXII)

Dans un petit erlenmeyer on introduit 1 g. du composé (LI), 1 g. d'alphatétralone rectifiée, 1 g. d'acétate de sodium et on dilue avec 20 cc. d'alcool. On chauffe au reflux pendant une demi-heure et verse sur l'eau glacée une masse résineuse précipite qui est essorée et pressée. Cette masse est ensuite chauffée 20 secondes avec 10 cc. d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique. Coloration brune intense. On verse dans l'eau. Le précipité floconneux est essoré et recristallisé de l'alcool en microcristaux brun clair. F = 189°. R = 1 g.2.

Le Picrate recristallise de l'alcool en paillettes brun violet. F = 174°.

(C₂₀ H₁₉ N = 273) Calculé C: 86,0 ; H : 6,8
Trouvé C: 86,1 ; H : 6,65

2,3 TETRAMETHYLENE - 5,6 DIHYDRO - (1'. 2'. 3'. 4' TETRAHYDRO)
7,8 NAPHTOCARBAZOLE (XXIII)

Dans 20 cc. d'alcool on chauffe pendant 20 minutes 1 g. de tétralyl-tétralone, 1 g. de (LI) et 1 g. de CH₃ CO₂ Na. Par addition d'eau on obtient un produit visqueux que l'on essore. Celui-ci est chauffé 20 secondes avec 15 cc. d'acide acétique + acide chlorhydrique. On précipite dans l'eau, extrait le carbazole auxylène, sèche la couche du solvant sur Cl₂ Ca, chasse le xylène et cristallise le résidu dans la ligroïne sous forme de microcristaux légèrement crème. F = 207°
R = 1g.5.

Le picrate recristallise de l'éthanol sous forme d'aiguilles violet foncé. F = 202°.

(C₂₄ H₂₅ N = 327) Calculé C : 88,0 ; H : 7,6
Trouvé C : 87,9 ; H : 7,30

2,3 TETRAMETHYLENE - 5,6:1'2' INDENO-INDOLE (XXIV)

1 g. de chlorhydrate de (LI) sont chauffés avec 1 g. d'indanone et 1 g. d'acétate de Na, le tout est dissout dans 20 cc. d'alcool.

On précipite après une demi-heure, essore la résine formée, la traite par l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique ; fait bouillir 20 secondes, précipite par l'eau, essore le carbazole.

Celui-ci cristallise de l'alcool en cristaux crème clair.
F = 296°

(C₁₉ H₁₇ N = 259)

Calculé C 88,0 ; H : 6,5
C 87,9 ; H : 6,4

B - BENZOPHENARSAZINES

Depuis les premiers travaux de WIELAND et RHEINHEIMER (22) qui ont observé la propriété du trichlorure d'arsenic de se condenser avec les amines secondaires, par exemple du type de la diphenylamine, de nombreux travaux ont été consacrés aux phénarsazines. Les LEWIS et HAMILTON (44) puis BURTON et GIBSON (45) effectuèrent des synthèses de benzophénarsazines à partir de phényl alpha et bêta - naphtylamine. Un brevet allemand (46) décrit la formation de dibenzophénarsazines, et plus récemment BUU-HOI et ROYER puis BUU-HOI, ROYER et HIONG-KI-WEI (47) synthétisèrent de nombreuses benzophénarsazines portant des radicaux divers en des positions variées.

Les benzophénarsazines linéaires que nous avons obtenues à partir des deux diarylamines (XV) et XVI) sont analogues aux autres benzophénarsazines.

En effet, elles sont de couleur jaune foncé ou orangé, présentent un point de fusion élevé et ne présentent de solubilité que dans les homologues du benzène (toluène xylène) ; en outre elles donnent avec l'acide sulfurique de belles colorations d'halochromie.

Comme l'ont montré BUU-HOI et ROYER, après SEYDE et GORSKY (23) les benzophénarsazines possèdent un atome de chlore mobile qui peut être remplacé par un radical alkyle au moyen des dérivés organomagnésiens mixtes.

A partir des iodures de méthyl et d'éthyl-magnésium, nous avons obtenu des dérivés As-substitués de nos benzophénarsazines ; ce sont des corps bien cristallisés, mais qui ont perdu la coloration orangé initiale et fondent plus bas que les chlorophénarsazines.

6,7 TETRAMETHYLENE - 10-CHLORO - 9,10 DIHYDRO - 1,2 BENZOPHENARSAZINE (XXVII)

4 g. de l'amine (XV) sont chauffés au reflux avec 2 g. de trichlorure d'arsenic dans 20 cm³ d'ortho-dichlorobenzène. On maintient à douce ébullition pendant 2 heures. L'abondant dégagement d'acide chlorhydrique est capté dans un flacon rempli de soude à 20 %. Par refroidissement le produit brut cristallise. On l'essore, le presse et le lave à l'alcool plus un peu de benzène. Rendement brut = 3 g.7.

Le composé brut est recristallisé du toluène, où il est assez soluble à chaud, en cristaux orangé fondant à 262° (avec décomposition par chauffage progressif vers 255°).

Avec l'acide sulfurique nous avons obtenu une coloration rouge-sang.



Les analyses ont été effectuées sur les dérivés substitués à l'arsenic.

6,7 TETRAMETHYLENE - 10-METHYL - 9,10 DIHYDRO - 1,2 BENZO-PHENARSAZINE (XXIX)

On prépare un magnésien avec 0g.1 de magnésium et 0g.5 d'iodure de méthyl dans 20 cc. d'éther anhydre (on utilise plusieurs molécules de magnésien : 4). La réaction se fait très facilement en suivant la technique classique. Puis on ajoute 0g.5 de la phénarsazine (XXVII), celle-ci se dissout avec effervescence et on achève la réaction en chauffant au bain-marie tiède pendant 1/4 d'heure environ ; on décompose par l'eau et le chlorure d'ammonium, décante la couche éthérée, la lave à l'eau et la sèche sur le sulfate de soude. On chasse l'éther. Le résidu est traité à l'éther de pétrole puis cristallisé du méthanol en petites aiguilles crème. F = 225°.

Halochromie jaune brun avec $SO_4 H_2$ R = 0g.2



Calculé C : 69,80 ; H : 5,5
Trouvé C : 69,25 ; H : 5,43

6,7 TETRAMETHYLENE - 10-ETHYL - 9,10 DIHYDRO - 1,2 BENZOPHENARSAZINE (XXX)

On fait aisément un magnésien avec 0g.2 de magnésium, 1g.4 d'iodure d'éthyle dans 25 cc. d'éther anhydre. On ajoute 0g.9 de phénarsazine (XXVII). On fait le traitement classique chasse l'éther, il reste un produit d'aspect résineux que l'on traite dans l'éther de pétrole et que l'on cristallise deux fois du méthanol : aiguilles crème F = 157°.

R = 0g.5. Halochromie orangé clair avec $SO_4 H_2$.



Calculé C : 70,4 ; H : 5,84
Trouvé C : 69,9 ; H : 5,7

6,7 TETRAMETHYLENE - 10-CHLORO - 9,10 DIHYDRO - 3,4 BENZOPHENAR-
SAZINE (XXVIII)

D'une façon semblable à celle utilisée pour (XXVII) on prend 4 g. de l'amine (XVI) (isomère de XV) et on les chauffe au reflux avec 2 g. de trichlorure d'arsenic au sein de 20 cc. d'orthodichlorobenzène. Après 2 heures on laisse refroidir. Le produit brut cristallise on l'essore, le lave au méthanol et le recristallise du toluène (soluble à chaud) ce qui donne les microcristaux orangé clair dont le point fusion = 259°, cependant vers 250° il y a début de décomposition. R = 3g.7.

L'acide sulfurique développe une halochromie rouge-brun.



6,7 - TETRAMETHYLENE - 10-ETHYL - 9,10 DIHYDRO - 3,4 BENZOPHENAR-
SAZINE (XXXII)

On prépare 4 molécules de magnésien en utilisant 0,2 g. de magnésium, 1 g.4 d'iodure d'éthyl dans 25 cc. d'éther anhydre.

On y ajoute 0g.8 de phénarsazine (XXVIII). On chauffe un quart d'heure pour achever la réaction.

Après le traitement ordinaire on recristallise le produit brut de l'éther de pétrole sous forme de minuscules aiguilles crème. F = 145°.

L'acide sulfurique provoque une halochromie orangé.
R = 0g.4.



Calculé C : 70,4 ; H : 5,84
Trouvé C : 69,9 ; H : 5,76

6,7 - TETRAMETHYLENE - 10-METHYL - 9,10 DIHYDRO - 3,4 BENZOPHENAR-
SAZINE (XXXI)

Même technique mais avec ICH_3 (0g.5 de XXVIII)

Microcristaux crème du méthanol F = 1990 R = 0g.2

$SO_4 H_2$ Halochromie orangé



Calculé C : 69,8 ; H : 5,5
Trouvé C : 69,2 ; H : 5,4

.....

CINQUIEME PARTIE

DERIVES DIVERS DE LA 6-AMINOTETRALINE ET DE

LA 7-ETHYL - 6-AMINOTETRALINE

A - COMPOSES OBTENUS PAR LA REACTION DE KNORR-PAAL

La réaction de Knorr-Pall (25) consiste à chauffer ensemble et au reflux en présence d'une trace d'acide acétique, l'acétonylacétone et une amine primaire. La distillation du mélange conduit à un 2,5 diméthyl-pyrrole N-substitué. Depuis la découverte de cette réaction, plusieurs auteurs se sont attachés à la synthèse de nombreux 2,5 diméthyl-pyrroles. Knorr tout d'abord (48) puis GILMAN et FULLHART (49) obtinrent des pyrroles à partir d'amines aromatiques et hétérocycliques ces derniers auteurs ayant découvert une activité antimalarique à certaines d'entre eux. Enfin plus récemment BUU-HOI (50) obtint de tels composés en partant d'amines aliphatiques et d'amines aromatiques. Notons à ce propos que les amines primaires et aliphatiques donnent lieu à une violente réaction de cyclisation, les amines aromatiques réagissent seulement à chaud et en présence d'un peu d'acide acétique comme catalyseur.



A notre connaissance aucune réaction de ce genre n'avait été tentée sur la 6-aminotétraline et sur la 7-éthyl-6-aminotétraline.

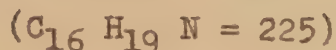
Nous sommes arrivés en appliquant la réaction de Knorr-Paal aux 2,5 diméthylpyrroles suivants :

I (6' TETRALYL) - 2,5 DIMETHYLPYRROLE (XLIV)

Dans un petit ballon surmonté d'un réfrigérant à air on chauffe au reflux pendant 16 heures 5 g. de 6-aminotétraline (1) et 4g. d'acétonylacétone (léger excès). On ajoute une goutte d'acide acétique. On maintient la température à 170-180°. (Au bout d'un moment on observe la formation de nombreuses gouttes d'eau). Puis on distille le mélange réactionnel, et le rectifie. C'est ainsi que l'on obtient une huile jaune limpide à forte odeur goménolée bouillant à 200-201°/16 mm. R = 5g. n à 21°5 = 1,5790.-

.....

Le composé (XLIII) a fourni une réaction positive à l'expérience dite "de la torche pin" : apparition d'une intense coloration rouge caractéristique des pyrroles, avec un copeau de sapin en présence d'acide chlorhydrique.



I (7'-ETHYL - 6-TETRALYL) - 2,5 DIMETHYLPYRROLE (XLIV)

Dans les mêmes conditions de chauffage et de temps que pour le pyrrole précédent, on chauffe ensemble 4 g. de l'amine (XXXIII) et 4 g. d'acétanilacétone. On ajoute une goutte d'acide acétique.

On distille et rectifie sous vide. On obtient 5 g. d'huile jaune visqueuse et passant à 215-216° sous 17 mm. Outre son odeur fortement gémolée ce composé produit la réaction de la torche de pin.



B - COMPOSES OBTENUS PAR LA REACTION DE BEYER-COMBES

La réaction de Beyer-Combes (26) (27) consiste à chauffer une amine aromatique primaire avec de l'acétylacétone (ou ses homologues supérieurs) : il y a élimination d'eau ; puis on effectue la cyclisation sulfurique de l'anile intermédiairement formé et on obtient une 2-4 diméthyl-quinoléine.

Les homologues polyméthylés de la quinoléine ont été très étudiés AXE et BAYLEY (51) par exemple synthétisèrent la 2,3,4,8 tétraméthylquinoléine puis BUU-HOI et GUETTIER (52) obtinrent par la réaction de BEYER-COMBES des tétra-penta et hexaméthylquinoléine, ainsi que des naphthoquinoléines obtenues par cyclisation de la bêta naphtylamine (53) ainsi d'ailleurs que de l'alpha.

Signalons que certains de ces corps possédaient une action sur les tissus végétaux.

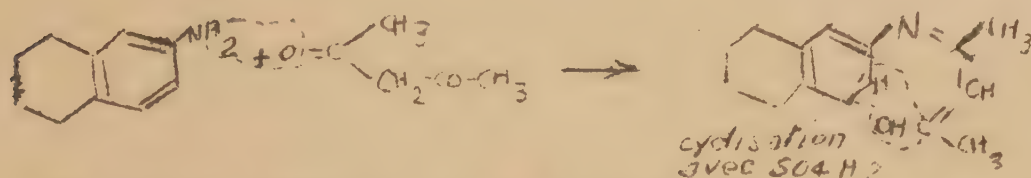
Nos 2 amines ont facilement réagi avec l'acétylacétone.

2,4 - DIMETHYL - 6,7 TETRAMETHYLENEQUINOLEINE (XLV)

On chauffe au reflux pendant deux heures et demie dans un



ballon surmonté d'un réfrigérant à air 5g. de l'amine (I) et 5 g. d'acétylacétone soit un léger excès. On voit apparaître de nombreuses gouttes d'eau formées par la réaction.



On laisse refroidir et on ajoute 2 à 3 volumes d'acide sulfurique à 66° Beaumé. Le mélange est chauffé au bain-marie bouillant pendant une heure. On verse ensuite sur l'eau glacée alcalinisée par l'ammoniaque. Le produit organique est extrait à l'éther. La couche étherée est lavée une fois à l'eau, séchée sur du sulfate de soude ; l'éther est chassé et le résidu distillé et rectifié. On obtient une huile visqueuse jaune foncé. Ebullition 213-214° sous 16 mm. R = 3 g.5 n à 21°5 = 1,6125.

(C₁₅ H₁₇ N = 211).

On sait que les quinoléines donnent facilement un picrate.

Celui-ci de la quinoléine (XLV) a recristallisé de l'alcool en aiguilles jaunes brillantes. F = 223-224° (Décomp. vers 200°).

2,4 DIMETHYL - 8-ETHYL - 5.6 TETRAMETHYLENE QUINOLEINE (XLVI)

On chauffe au reflux pendant 2 heures 1/2 jusqu'à apparition d'eau, un mélange de 2 g. de 7-éthyl-6-aminotétraline et de 2 g. d'acétylacétone.

Puis on ajoute 2 à 3 volumes d'acide sulfurique concentré. Après un chauffage d'une heure au bain-marie, on verse sur l'eau glacée alcalinisée par l'ammoniaque. On extrait à l'éther sèche, la couche étherée sur sulfate de sodium, chasse l'éther et distille le résidu. On obtient une huile jaune bouillant à 210-212° sous 16 mm. R = 1g.7. Cette huile cristallise par la suite et recristallisée de l'éther de pétrole (où elle est très soluble) elle a fourni des microcristaux légèrement jaunes. F = 48°.

Le picrate obtenu dans l'alcool et recristallisé 3 fois de celui-ci a fourni des microcristaux jaunes brillants. F = 96°.

(C₁₇ H₂₁ N = 239)

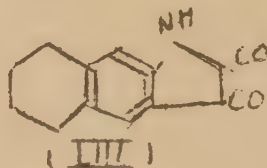
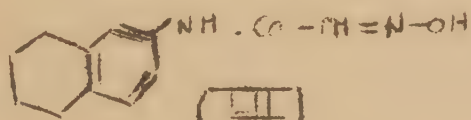
C - COMPOSE OBTENU PAR LA REACTION DE SANDMEYER

Nous avons avec notre amine (I) réalisé la réaction de SANDMEYER (54) et refait de cette manière la 1-2-3-4 tétra-hydronaphtsatine déjà préparée par VON BRAUN (55) de façon à observer si nous obtiendrions les mêmes résultats que cet auteur.

La réaction de SANDMEYER consiste, à partir d'une amine primaire, à obtenir un dérivé isonitrosé et à cycliser celui-ci avec l'acide sulfurique. Voici comment nous avons opéré :

12 g. d'hydrate de chloral sont dissous dans 50 cc. d'eau; on ajoute à cette solution, dans l'ordre : 160 g. de sulfate de soude cristallisé, et une solution de 5 g. de 6-aminotétraline dans 35 cc. d'eau à laquelle on a ajouté 5 g.5 d'acide chlorhydrique ($d = 1,19$) et une solution de 13 g. de chlorhydrate d'hydroxylamine dissout dans 60 cc. d'eau. On porte à l'ébullition en 45 minutes et maintient à ce stade une minute ou deux. On y voit un dépôt se former on le sèche après essorage. C'est l'isonitroso acétylaminotétraline (LII).

80 g. d'acide sulfurique sont chauffés à 50° on y ajoute 7 g. de (LII) et on chauffe 10' en veillant à ce que la température ne dépasse pas 80° . On verse sur la glace, essore, sèche. On obtient un produit rouge, mélange sans doute des 2 formes (angulaire et linéaire) de l'isatine. Le produit brut donne un rendement de 2g.3. On cristallise de l'acide acétique. On obtient des microcristaux rouge brique. $F = 191^{\circ}$ (brunissement vers 188°) ce qui correspondrait à la forme linéaire (LIII) donnée par VON BRAUN et de $F = 192-193^{\circ}$. R = après recristallisation 1 gr

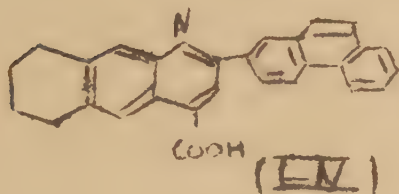


Nous avons caractérisé cette isatine en la faisant condenser selon la réaction de PFITZINGER (56) avec une cétone méthylénique en présence de potasse. Nous avons pris le 3-acétylphénanthrène pour alourdir la molécule ce qui nous a conduit à l'acide 2 - (3' phénanthrényl) - 6,7 tétraméthylène cinchoninique. (LIV).

A 0,9 de (LII) on ajoute 1 g.1 de 3-acétylphénanthrène et 0,8 de potasse, on chauffe 12 heures dans l'alcool. Décompose par l'eau.

.....

Extrait à l'éther la cétone non réagit et précipite par l'acide acétique. Le produit brut est recristallisé de l'alcool en microcristaux brun clair. F = au-dessus de 310°.



CONCLUSION

Au terme de ce travail nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1°- Nous avons préparé notre 6-aminotétraline selon une méthode commode, bien que coûteuse, évitant le passage par la nitration.

A partir de cette 6-aminotétraline, nous avons synthétisé toute une série de benzacridines linéaires, de phénarsazines et de carbazoles pouvant présenter un intérêt biologique et dont l'activité est actuellement à l'étude dans le laboratoire de M. le Professeur LACASSAGNE.

La 6-aminotétraline s'est donc révélée comme une matière première importante, pour la synthèse de tels hétérocycles comportant un cycle saturé, grâce à la propension de son sommet-7 à donner des réactions de cyclisation.

2°- Les déshydrogénations que nous avons faites sur certaines des benzacridines obtenues, nous ont permis d'accéder facilement à des dibenzacridines linéaires, dont les rares exemples signalés dans la littérature avaient été obtenus d'une façon très compliquée.

D'autre part ces déshydrogénations par le sélénium à 360° ont montré que le noyau acridine est stable lors de telles réactions contrairement à certains carbazoles auxquels ROSNERR avait fait subir le même traitement.

3°- L'application de diverses réactions à la 7-éthyl - 6-aminotétraline homologue supérieur de la 6-aminotétraline, a montré que la première nommée a une réactivité sensiblement égale à celle de la 6-aminotétraline.

En effet, elle a fourni de très jolies benzacridines bisangulaires (à cause de l'encombrement en position bêta) et un certain nombre d'autres dérivés avec la même facilité que son sous-homologue.

Les déshydrogénations de benzacridines comportant un groupement éthyl en 8 ont eu lieu avec un succès identique aux précédentes.

4°- A partir des 2 amines sus-nommées, nous avons préparé un certain nombre de dérivés également susceptibles d'applications biologiques; quinoléines, pyroles, sulfamides.

.....

En outre au cours de ce travail nous avons isolé 36 corps qui à notre connaissance ne sont pas encore signalés dans la littérature ce sont les composés :

(V) et son picrate, (IX) et son picrate, (X) et son picrate, (XI) et son picrate, (XV), (XVI), (XVII) et son picrate, (XVIII), (XIX), (XX) et leurs picrates, (XXII), (XXIII) et leurs picrates, (XXIV), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXV), sa semi et sa thiosemicarbazone, (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL) et leurs picrates, (XLI) et (XLII) et leurs picrates, (XLIII), (XLIV), (XLV), (XLVI) et leurs picrates, (XLVII), (XLVIII), (IL), (L), (LIV).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1/ Lacassagne, Buu-Hoï, Rudali, Lecoq, Bull, du Cancer 33, 1946, p.48
34, 1947, p.22
- 2/ Lacassagne, Buu-Hoï, Rudali : Brit. Jour. Exp. Path. 26, 1945
p. 5
- 3/ Ullmann : Ber. deutsch chem. Ges. 33, 1900, 1029
- 4/ Buu-Hoï, Lecoq, Comptes-rendus, Ac. Sc. 218, 1944, 792
J. Chem. Society - 1946, 792
- 5/ Ullmann : Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 1900, 907
- 6/ Senier et Austin : J. chem. Society, 91, 1907, 1237
- 7/ Landauer : Bull. Soc. Chim. 31, 1904, 1091
- 8/ Buu-Hoï : J.Chem. Society. 1946, 792 ; 1949, 670 ; 1950, 431
- 9/ Schöpf : Ber. deutsch. Chem. Ges. 27. 1894, 2843
- 10/ Strohbach : Ber. deutsch. Chem. Ges. 34, 1901, 4157
- 11/ Schroeter : Liebigs'Annalen. 426, 66, 1922
- 12/ Vesely et Chudozilov : R. 44, 355-57, 1925
- 13/ Schroeter : Liebigs'Annalen. 426, 57, 1922
- 14/ Buu-Hoï, Le Bihan, Binon, Rayet : Journal of Organic Chemistry
V. 15, 5, 1950, 1060
- 15/ Rossner : Hoppe Seylers. Z. 249, 1937, 267
- 16/ Knoevenagel : J. Prakt. Chem. 89, 1914, 17
- 17/ Lacassagne, Buu-Hoï, Zajdela : Comptes-rendus. Soc. Biol. 141
1947, 635.
- 18/ Fischer : Liebigs'Annalen. 236, 1886, 146
Borsche : " " 359, 1908, 60
- 19/ Buu-Hoï: J. of Organic Chemistry. Part. IV. 15. 1950
- 20/ Buu-Hoï: Royer : J. Chem. Society. 173, 1951, 795
- 21/ Lacassagne, Buu-Hoï, Royer, Rudali (Sous Presse)

.....

- 22/ Wieland - Rheiheimer : Liebigs' Annalen 423, 1921, 1
- 23/ Seyde et Gorsky : Ber. deutsch. Chem. Ges. 62, 1929, 2186
- 24/ Buu-Hoi, Royer : Revue Scient. 82, 1944, 453 ; 83, 1945, 51
- 25/ Knorr-Pall : Ber. deutsch Chem. Ges. 18, 1885, 2254
- 26/ Beyer : Ber. deutsch. Chem. Ges. 20, 1887, 1767
- 27/ Combes : Comptes-Rendus Ac. Sc. 106, 1886, 1536
- 28/ Lindner, Staufer : M. 46, 237, 1925
- 29/ Von Braun : Liebig's Annalen. 451, 52, 1927
- 30/ Von Braun, Kirschbaum, Schuhmann : Ber. deutsch, 53, 1920
1161
- 31/ Cassella et Co : D.R.P. 479,401, C. 1929, 11, 3186, Frdl. 16
1667
- 32/ Hesue : Ber. deutsch chem. Ges. 53, 1645, 1900
- 33/ Scharwin : Ber. deutsch. Chem. Ges. 35, 1902, 2511
- 34/ Mac Leish, Campbell : J. Chem. Soc. 1107, 1937
- 35/ Schroeter : Liebig's Annalen. 426, 59, 1922
- 36/ Lindner, Djulgerowa, Mayer : M. M. 44. 340, 1928
- 37/ Mayer, Schnecko : Ber. Deutsch. Chem. Ges. 56, 1410, 1923
- 38/ Fleischer, Siefert : Ber. Deutsch. Chem. Ges. 53, 1259, 1920
- 39/ Boedtker, Rambech : Bl. 4,35, 633
- 40/ Huang-Minlon : J. Am. Chem. Soc. 68, 1946, 2487
- 41/ Von Braun, Hahn, Seeman : Ber. deutsch. Ges. 55, 1690, 1922
- 42/ Japp et Maitland : Bull. Soc. Chim. 83, 270
- 43/ Bucherer, Seyde : Jour. Prakt. Chem. (2) 77, 406 1906, voir aus
Bucherer, Schmidt : " " " (2) 79, 414
- 44/ Lee Lewis, Hamilton : J. Am. Chem. Soc. 43, 1921, 2219

- 45/ Burton et Gibson : J. Chem. Soc. 1925, 2243
- 46/ Bayer & Co : N°281049
- 47/ Buu-Hoï, Royer, Hiong Ki Wei, Comptes-rendus Ac.Sc. 220, 1945, 50
" " 220, 1945, 361
Bull.Soc. Chim. 12, 1945, 904
- 48/ Knorr : Liebigs'Annalen ; 236, 1886, 313
- 49/ Gilmann et Fullhart : Journ. of. Am. Society. 68, 1946, 978
- 50/ Buu-Hoï: Journal Chem. Soc. 609, 1949, 2882
- 51/ Axe, Bayley : J. Am. Chem. Soc. 60, 1938, 3028
- 52/ Buu-Hoï, Guettier : Rec. Trav. Chim. P.B. T. 65, 7/8, 1946
- 53/ Buu-Hoï, Guettier, Comptes-rendus. Ac. Sc. 222, 665, 1946
- 54/ Sandmeyer : Helv. Chem. Acta. 2, 1912, 237
- 55/ Von Braun : Ber. deutsch. Chem. Gess. 55, 1922, 10. A. 1927,
451, 1
- 56/ Pfitzinger : J. Prakt. Chem. (2) ; 38, 1888, 583, 56, 1897, 293

-:-:-:-:-

Deuxième Thèse

Propositions données par la Faculté

L'isotope 14 du carbone-Utilisation en chimie, organique
et biologique

Vu et approuvé :

Paris, le 4 Juin 1951

Le Doyen de la Faculté des Sciences

A. CHATELET

Vu
et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris

Jean SARRAILLE

